

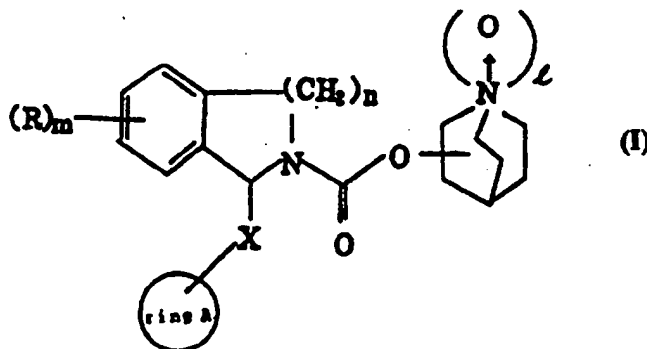


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) 国際公開番号 WO96/20194 (43) 国際公開日 1996年7月4日(04.07.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02713 (22) 国際出願日 1995年12月27日(27.12.95) (30) 優先権データ 特願平6/327045 1994年12月28日(28.12.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 竹内 誠(TAKEUCHI, Makoto)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町松前台7丁目9番14号 Ibaraki, (JP) 内藤 良(NAITO, Ryo)[JP/JP] 〒300-32 茨城県つくば市花畑3丁目15番23-102 Ibaraki, (JP) 早川昌彦(HAYAKAWA, Masahiko)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-424 Ibaraki, (JP) 岡本芳典(OKAMOTO, Yoshinori)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-207 Ibaraki, (JP)		米徳康博(YONETOKU, Yasuhiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-423 Ibaraki, (JP) 池田 賢(IKEDA, Ken)[JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野1丁目2番25-106 Chiba, (JP) 磯村八州男(ISOMURA, Yasuo)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3丁目4番8号 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称 新規キヌクリジン誘導体及びその医薬組成物



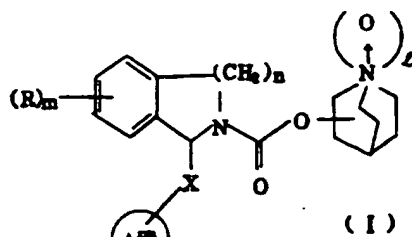
(57) Abstract

A quinuclidine derivative represented by general formula (I), a salt, N-oxide or quaternary ammonium salt thereof, and a medicinal composition containing the same, wherein the ring A represents optionally substituted aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl containing 1 to 4 heteroatoms selected from among oxygen, nitrogen and sulfur, or 5- to 7-membered saturated heterocycle; X represents a single bond or methylene; R represents halogeno, hydroxy, lower alkoxy, carboxy, lower alkoxy carbonyl, lower acyl, mercapto, lower alkylthio, sulfonyl, lower alkylsulfonyl, sulfinyl, lower alkylsulfinyl, sulfonamido, lower alkanesulfonamido, carbamoyl, thio-carbamoyl, mono- or di(lower alkyl)carbamoyl, nitro, cyano, amino, mono- or di(lower alkyl)amino, methylenedioxy, ethylenedioxy or lower alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, lower alkoxy, amino or mono- or di(lower alkyl)amino; 1 is 0 or 1; m is an integer of 1 to 3; and n is an integer of 1 or 2. The compound has an antagonistic effect on muscarine M₃ receptors and is useful as a preventive or remedy for urologic diseases, respiratory diseases or digestive diseases.

Best Available Copy

(57) 要約

下記一般式(I)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又は四級アンモニウム塩並びに該化合物を含有する医薬組成物。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5〜7員飽和ヘテロ環基であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい。

X：単結合又はメチレン基

R：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基

l：0又は1

m：0又は1乃至3の整数

n：1又は2の整数)

キヌクリンM₂。受容体拮抗作用を有し、泌尿器疾患、呼吸器疾患又は消化器疾患の予防・治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明 細 書

新規キヌクリジン誘導体及びその医薬組成物

技術分野

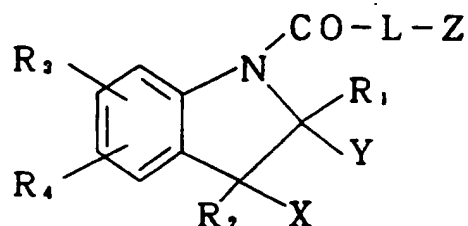
本発明は、医薬、特にムスカリン受容体拮抗作用を有するキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩並びに該化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

従来、ムスカリン受容体につき研究がなされており、ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物は、気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渴、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、及び頻脈等を引き起こすことが知られている。このムスカリン受容体には、少なくとも3種のサブタイプが存在することが知られている。主に、M₁受容体は脳等に、M₂受容体は心臓等に、またM₃受容体は平滑筋や腺組織に存在する。

上記ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物については、従来より知られているものが多数あり、例えば代表的なものとしてアトロピンが挙げられる（メルクインデックス、11版、138頁）。しかしアトロピンはM₁、M₂、M₃受容体に対して非選択的に拮抗するので、特定の疾患の治療を目的とすることは容易ではなかった。近年、ムスカリン受容体サブタイプの研究が進み、M₁、M₂、M₃受容体に選択的に拮抗する化合物が検討されている（英国特許出願公開第2,249,093号、特開平1-131145号及び特開平3-133980号公報）。中でもムスカリンM₃受容体に選択的で、M₂受容体より起因する心臓に関わる副作用のない化合物の創製が望まれている。

特開昭62-252764号公報には下記一般式を有する化合物が記載されている。

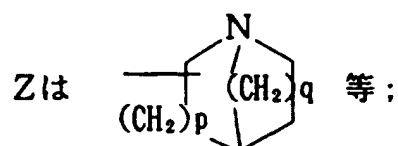


(式中、LはNH又はOであり；

X及びYは独立して水素原子又はC₁₋₆。アルキルから選ばれるか又は一緒になった結合であり；

R₁ 及びR₂ は独立して水素原子、C₁₋₆。アルキル、… (中略) …であり；

R₃ 及びR₄ は独立して水素原子、ハロゲン原子、CF₃、C₁₋₆。アルキル、… (中略) …、フェニル、フェニルC₁₋₆。アルキル基から選ばれた1又は2個の基により任意にN-置換されていてもよい又はC₆₋₁₀。ポリメチレンにより任意にN-ジ置換されていてもよいアミノ、… (中略) …、から選ばれ；



pは1又は2であり；qは1～3である)

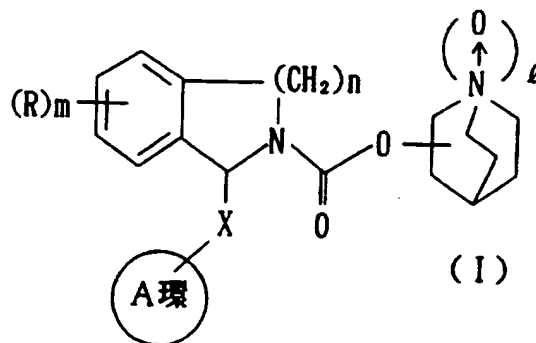
しかしながら、上記特許に記載の化合物は5-HT拮抗剤として開示されており、ムスカリン受容体拮抗作用については全く開示されてなく、本発明化合物とは薬理効果の面において明確に区別できるものである。

発明の開示

本発明者らは、上記ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有する化合物につき、鋭意検討した結果、従来化合物とは異なる基本骨格を有する新規なキヌクリジン誘導体を創製し、これらが優れた選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有することを知見して、本発明を完成した。

即ち、本発明化合物は下記一般式(I)で示されるキヌクリジン誘導体、その

塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩、及び、該化合物又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物、殊にムスカリンM₃受容体拮抗剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい

X：単結合又はメチレン基

R：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基

l：0又は1

m：0又は1乃至3の整数

n：1又は2の整数、以下同様)

本発明化合物(1)において特に好ましい化合物としては、A環がアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であって、これらの環は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジ低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基からなる置換基で置換されていてもよい、キヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩；

Rがハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジ低級アルキルアミノ基であり、A環がアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であって、これらの環はハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、又は、モノー若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい、キヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩；

mが0であり、A環がハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、又は、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基であるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩；

A環がハロゲン原子若しくは低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル

基、シクロアルキル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基であるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩；

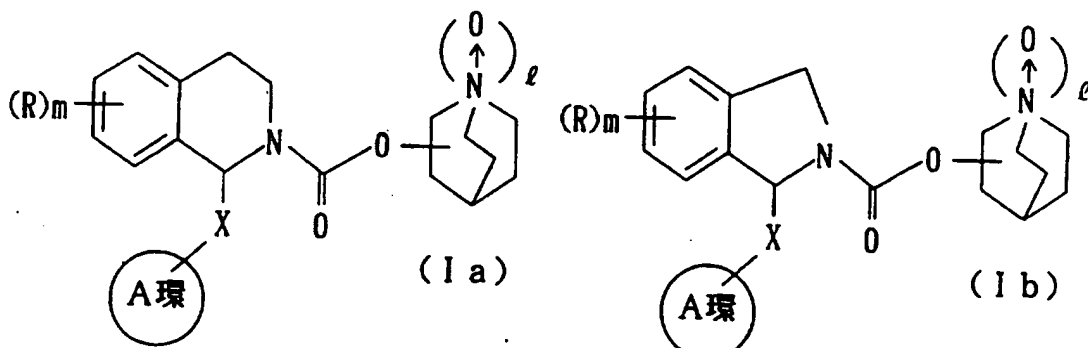
Xが単結合であるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩；

nが2であるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩である。

また、本発明化合物（I）のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩と製薬学的に許容される担体を含むムスカリンM₃受容体拮抗剤として、好ましくは、泌尿器疾患（神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣及び慢性膀胱炎等）、又は、呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等）、の予防・治療剤である。

以下に本発明化合物（I）につき、詳細に説明する。

本発明化合物（I）は従来のムスカリンM₃受容体拮抗剤と異なり、基本骨格として以下に示す環の窒素原子上にキヌクリジニルオキシカルボニル基等が結合したテトラヒドロイソキノリン骨格（I a）又はイソインドリン骨格（I b）を有する点に構造上の特徴を有する。



さらに、本発明化合物（I）はテトラヒドロイソキノリン又はイソインドリンのそれぞれ1位にXを介してA環、即ちアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基から選択され

る環基を有する点に特徴を有する。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1乃至4のアルキル基が好ましく、更にメチル基が好ましい。

「アリール基」としては、芳香族炭化水素基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましい。具体的には、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基である。

「シクロアルキル基」としては、炭素数3乃至8個のものが挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。これらのうちシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、更にシクロヘキシル基が好ましい。

「シクロアルケニル基」としては、炭素数3乃至8個のものが挙げられ具体的には1-シクロプロペニル基、2-シクロプロペニル基、1-シクロブテニル基、2-シクロブテニル基、1-シクロペンテニル基、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3

ーシクロヘキセニル基、1ーシクロヘプテニル基、2ーシクロヘプテニル基、3ーシクロヘプテニル基、4ーシクロヘプテニル基、1ーシクロオクテニル基、2ーシクロオクテニル基、3ーシクロオクテニル基、4ーシクロオクテニル基、2, 4ーシクロペンタジエニル基、2, 5ーシクロヘキサジエニル基、2, 4ーシクロヘプタジエニル基、2, 6ーシクロヘプタジエニル基が挙げられる。

「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基」としては、ベンゼン環と縮合していてもよい5員若しくは6員のヘテロアリール基を意味し、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等で示される酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基、及び、インドリル基、インダゾリル基、インドリジニル基、キノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基等で示されるベンゼン環と縮合した5員若しくは6員のヘテロアリール基が挙げられる。

これらの基のうち、好ましくは酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基であり、更に好ましくはフリル基、チエニル基、ピリジル基である。

「5～7員飽和ヘテロ環基」としては、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を1乃至2個含有する5員、6員若しくは7員の飽和ヘテロ環基を意味し、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。

A環の「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基」、「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基」、又は、

「5～7員飽和ヘテロ環基」のそれぞれの環は任意の置換基で置換されてもよく、置換基の個数は1つに限定されず、複数個であってもよい。ここで任意の置換基とは、これらの環に置換可能な基であればいずれでもよいが、好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基が挙げられ、更に好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基若しくは低級アルコキシ基、殊にハロゲン原子、低級アルキル基が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子をいう。置換基がハロゲン原子の場合、置換基の数は特に限定されず、2個以上のハロゲン原子が置換する場合は、このいずれの原子の組み合わせであってもよい。例えばハロゲン原子置換の低級アルキル基としてはフルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブromoエチル基、2-クロロエチル基、2-ブromoエチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブromoメチル基、トリヨードメチル基、ジクロロブromoメチル基等が挙げられる。これらのうち、トリフルオロメチル基が好ましい。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1

、2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。これらの基のうち、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1乃至4のアルキル基を有する低級アルコキシ基が好ましく、メトキシ基及びエトキシ基が更に好ましい。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

「低級アシル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等が挙げられ、好ましくは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等である。

「低級アルキルチオ基」としては、メルカプト基中の水素原子を前記低級アルキル基で置換された基を意味し、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル基」としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。

「低級アルカンスルホンアミド基」としては、メタンスルホンアミド基、エタンスルホンアミド基、プロパンスルホンアミド基、イソプロパンスルホンアミド

基、ブタンスルホンアミド基、ペンタンスルホンアミド基、ヘキサンスルホンアミド基等が挙げられる。

「モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基中の水素原子1乃至2個が前記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味し、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。

「モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基中の水素原子1乃至2個が前記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等が挙げられる。

「ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基」とは低級アルキル基の任意の水素原子1乃至複数個が、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換された基を意味する。ハロゲン原子置換の低級アルキル基については前記ハロゲン原子の説明中に記載の通りである。

本発明化合物(1)はキヌクリジニル基を有するが、キヌクリジニル基の窒素原子はオキシド化されていてもよい($\ell=1$)し、又は四級アンモニウム塩を形成していてもよい。四級アンモニウム塩を形成している場合、窒素原子に結合する基として具体的には低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基等が挙げられる。これらの基のうち、プロペニル基が好ましい。

「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニ

ル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。これらの基のうち、エチニル基、プロピニル基等の炭素数が2乃至3のアルキニル基が好ましい。

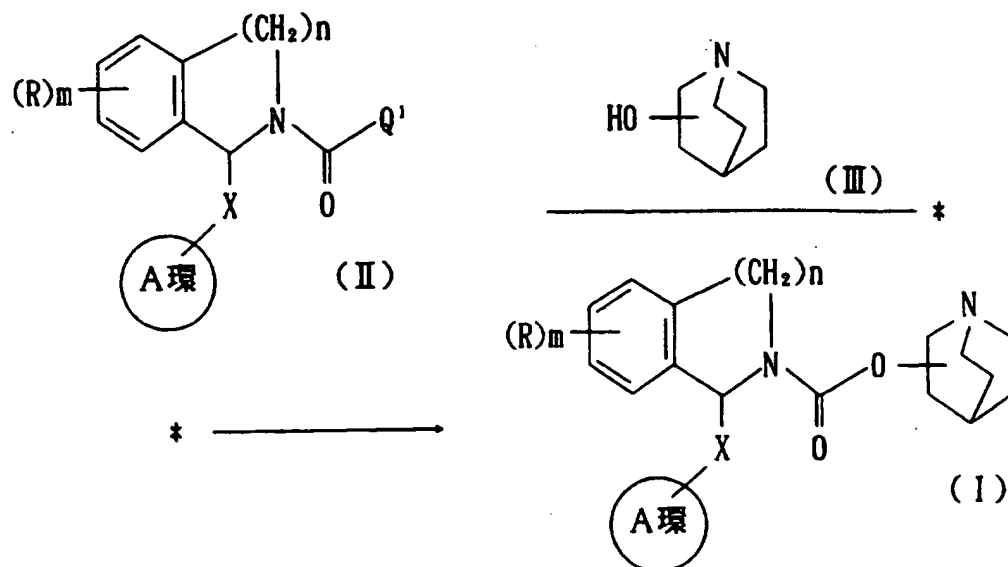
四級アンモニウム塩の陰イオンとしては、ハロゲン原子のイオン、トリフレート、トシレート、メシレート等が挙げられ、特に、ハロゲン原子のイオン、即ち、ハロゲン化物イオン（例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオン等）が好ましいが、これらに限られるものではない。他の陰イオンとして例えば、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルメート（ HCOO^- ）、アセテート（ CH_3COO^- ）、プロピオネート、オキサレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が更に挙げられる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンが好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜、好ましい陰イオンに変換できるものである。

本発明化合物（I）は、不斉炭素原子を有するため、これに基づく光学異性体が存在する。他に本発明は構造異性体、互変異性体が存在するものもあり、ジアステレオマー、エナンチオマー等これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を包含する。

本発明化合物（I）には、前記キヌクリジニル基の四級アンモニウム塩以外にも酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物（I）は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質もすべて含有する。（製造法）

本発明化合物（I）は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第1製法



(式中、Q' は、本反応において有利な脱離基を意味し、A環、R、X、m及びnは前記の意味を有する。以下同様。)

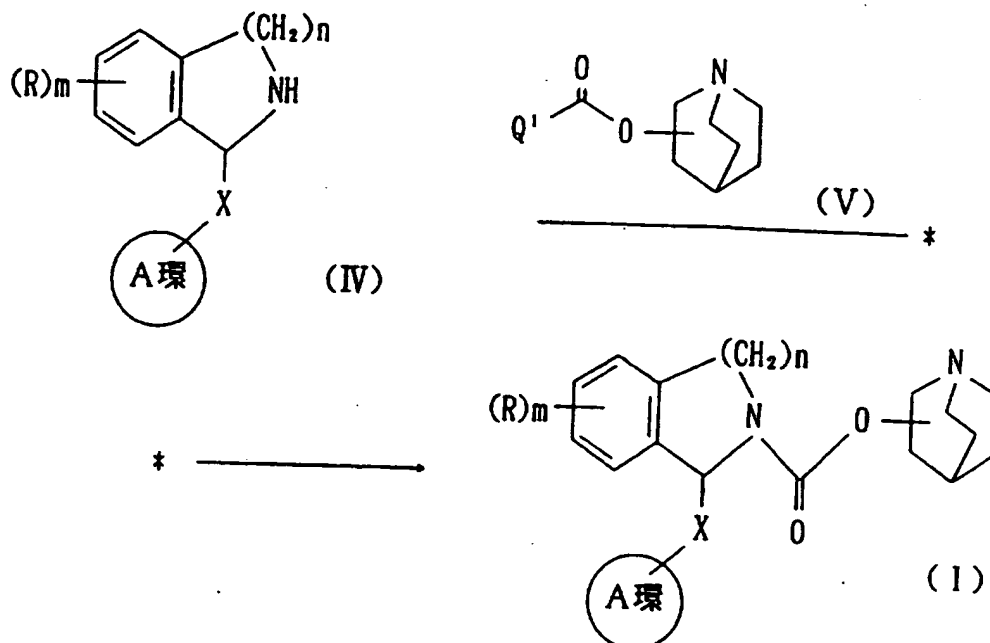
本反応は、一般式(II)で示される化合物とその反応対応量の一般式(III)で示されるキヌクリジノールとを不活性溶媒中室温下乃至加温下攪拌することにより行われる。

脱離基Q'としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェノキシ基、イミダゾリル基等を包含する。

不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ベンゼン、トルエン又はキシレン等やこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応を促進させるために、塩基(例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)を添加するのが好ましい。

第2製法



(式中、A環、R、X、m、n及びQ'は前記の意味を有する。)

本反応は一般式(IV)で示される化合物とその反応対応量の一般式(V)とを前記不活性溶媒中、室温乃至加温下攪拌することにより行われる。

本反応を促進させるために塩基(例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ピリジン等)を添加するのが好ましい。

(その他の製造法)

本発明化合物中、キヌクリジニル基の窒素原子がオキシド化された化合物、又は四級アンモニウム塩を形成した化合物は、本発明化合物の三級アミン化合物をN-オキシド化、N-アルキル化反応させることにより製造できる。

N-オキシド化反応は、常法の酸化反応によって行うことができるが、具体的には、本発明化合物の三級アミン化合物を、その対応量あるいは過剰量の酸化剤を、クロロホルム、ジクロロメタン又はジクロロエタン等の不活性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール、水、又はその混合溶媒中、冷却下乃至室温下、場合により加温下攪拌することにより行うことができる。酸化剤としては、m-

クロロ過安息香酸等の有機過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素等が挙げられる。

N-アルキル化反応としては、常法のN-アルキル化反応によって行うことができるが、具体的には、本発明化合物の三級アミン化合物を、その対応量のアルキル化剤とジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、2-ブタノン、アセトン又はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、氷冷下乃至室温下、又は場合により加温下攪拌することにより行うことができる。

アルキル化剤としては、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフルオロメタンスルホネート、低級アルキル p-トルエンスルホネート又は低級アルキルメタンスルホネート等が挙げられる。好ましくは低級アルキルハライドである。

また、本発明化合物を製造する際、官能基の保護が必要な場合がある。その場合は、常法により適当な保護基の導入及び脱保護の操作を加え、製造することができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、ムスカリンM₂受容体に対して親和性及び選択性を有し、M₂受容体拮抗薬として、M₂受容体が関与する種々の疾患、特に、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器疾患、過敏性大腸症候群、痙攣性大腸炎及び憩室炎等の消化器疾患の予防又は治療剤として有用である。

特に、本発明化合物は、心臓等に存在するM₂受容体と比較して平滑筋や腺組織等に存在するM₃受容体に対する選択性が高く、心臓等への副作用の少ないM₃受容体拮抗薬として、特に尿失禁並びに頻尿、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支

炎、喘息及び鼻炎等の予防薬若しくは治療薬として有用性が高い。

本発明化合物のムスカリン受容体に対する親和性及び拮抗作用は、以下の試験により確認された。

ムスカリン受容体親和性試験 (in vitro)

a. 膜標本の調製

Wistar系雄性ラット(日本SLC)の心臓および顎下腺を摘出し、5倍容量の100mM 塩化ナトリウム、10mM塩化マグネシウムを含む20mM HEPESバッファー(pH7.5、以下HEPESバッファーと略)を加えて氷冷中でホモジナイズした。これをガーゼで濾過した後、50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行い、沈殿をHEPESバッファーに懸濁させ、再び50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行った。この沈殿をHEPESバッファーに懸濁させて-80℃で保存した。以後用時に融解して試験を行った。

b. ムスカリンM₂ 受容体結合試験

Doodsらの方法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257~262, 1987)を改良して行った。心臓膜標本、〔³H〕-キヌクリジニル ベンジレート(quinuclidinyl benzilate)および被験化合物を0.5mlのHEPESバッファー中で25℃、45分間インキュベートした後、ガラスフィルター(Whatman GF/B)で吸引濾過し、5mlのHEPESバッファーで3回フィルターを洗浄した。フィルターに吸着した〔³H〕-キヌクリジニル ベンジレートの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。なお受容体非特異的な結合は、1μMのアトロピンを添加することによって求めた。本発明化合物のムスカリンM₂ 受容体に対する親和性は、Cheng and Prusoff (Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973)に従って、標識リガンドである〔³H〕-キヌクリジニル ベンジレートの結合を50%抑制する被験化合物の濃度(IC₅₀)より算出した解離定数(K_i)で求めた。

c. ムスカリンM₃ 受容体結合試験

膜標本として顎下腺標本、標識リガンドとして〔³H〕-N-メチルスコポラ

ミン (N-methylscopolamine)を用いた他は、上記bのムスカリンM₂ 受容体結合試験と同様の方法で行った。

結果：本発明化合物 (I) は、M₃ 受容体に対して 10^{-8} 乃至 10^{-10} M の K_i 値を有し、M₂ に比して、十倍以上高い親和性を有していた。

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo)

a. ラット律動的膀胱収縮に対する試験

Wistar系雌性ラット (130~200 g) をウレタン麻酔 (1.0 g/kg s.c.) し、輸尿管を腎臓側で結紮した。尿道カテーテルを膀胱内に留置して、膀胱内に1.0 ml程度の生理食塩水を注入することによって律動的膀胱収縮を惹起し、圧トランスデューサーによって膀胱内圧を測定した。5分間以上の安定した律動収縮を得た後に、外頸静脈より被験化合物を累積的に投与し、5~10分後における膀胱内圧を測定した。被験化合物投与前の膀胱収縮に対する抑制率を求め、投与前の膀胱収縮を30%抑制する被験化合物の用量をED₃₀とした。

本試験の結果、本発明化合物は良好なED₃₀値を示した。

b. ラット唾液分泌に対する試験

Wistar系雄性ラット (160~190 g) をウレタン (0.8 g/kg i.p.) により麻酔した。被験化合物 (対照群は溶媒) を投与し、15分後に0.8 μmol/kgのオキソトレモリンを投与した。薬物投与はいずれも大腿静脈より行った。オキソトレモリン投与直後より5分間に分泌する唾液を回収し、その重量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被験化合物の用量をID₅₀値とした。

本試験の結果、比較化合物として試験したアトロピンのID₅₀値は、前記ラット律動的膀胱収縮に対する試験のED₃₀値と比較して、同程度の値であるのに対し、本発明化合物のID₅₀値は前記ED₃₀値と比較して、5倍以上であり、相対的に唾液分泌に対する作用が弱いことが示された。

c. ラット徐脈に対する試験

本試験法はDoodsらの方法 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257-262, 1987.) に従って行った。Wistar系雄性ラット (250~350 g) をベ

ントバルビタールナトリウム (50 mg/kg i.p.) により麻酔し、頸部切開後、左右迷走神経を切断した。気管にカニューレを挿入して気道を確保した後、眼窩よりステンレス棒を挿入して脊髄を破壊した。人工呼吸下 (10 cc/kg で毎分 50 回) 直腸温を 37.5 °C に保ち、総頸動脈より心拍数を監視した。大腿静脈に留置針を固定し、これより薬物投与を行った。脊髄破壊後、平衡状態にするため 15 分間静置した後、アテノロール (10 mg/kg) を投与した。再度 15 分間の平衡後に被検化合物を投与し、その 15 分後にオキソトレモリンを累積投与して心拍数の低下を測定した。対照群の用量反応曲線を 10 倍右方移動させる被検化合物の用量を DR_{10} とした。

結果：本発明化合物 (I) の徐脈に対する作用は十分に低く、数 mg/kg の投与では観察されなかった。

上記ムスカリン受容体親和性試験 (in vitro) の結果、本発明化合物 (I) は M_1 受容体を選択的かつ高い親和性を有していた。更にムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo) においても良好なムスカリン M_1 拮抗作用を示し、他方ムスカリン M_2 受容体に関与する徐脈に対する作用は低く、従って本発明化合物 (I) はムスカリン M_1 受容体を選択的に拮抗するものであることが示された。更に、従来の抗コリン剤の有していた口渴等の副作用も低いものであった。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。

本発明における医薬組成物の投与は経口投与、又は注射剤、坐剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱内注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人投与量は 1 日当たり 0.01 mg/kg 乃至 100 mg/kg 程度であり、これを一回で、あるいは 2~4 回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人 1 回当たり、0.001 mg/kg 乃至 10 mg/kg の範囲で 1 日に 1 回乃至複数回投与される。

製剤用の担体としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、

散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また前記一般式(Ⅰ)に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。

なお、本発明化合物の原料化合物には新規化合物が含まれており、これらの化合物の製造例を参考例として記載する。

参考例 1

1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 6.28 g、トリエチルアミン 3.34 g のジクロロメタン溶液 130 ml に氷冷下クロロギ酸エチル 3.1 ml を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液を水、1規定塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 10.58 g を淡黄色油状物として得た。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\max} (\text{neat}) \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1430, 1296, 1230, 1122.

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 1.29 (3H, t, $J=7.3 \text{ Hz}$),
2.75-3.45 (3H, m), 3.90-4.40 (1H, m),
4.21 (2H, q, $J=7.3 \text{ Hz}$), 6.38 (1H, s),
6.95-7.45 (9H, m)

参考例 1 と同様にして以下の参考例 2 乃至 14 の化合物を得た。

参考例 2

メチル 1-フェニル-2-イソインドリンカルボキシレート

原料化合物: 1-フェニルイソインドリン、クロロギ酸メチル

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\max} (\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$: 1708, 1460, 1376, 1100

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 3. 6 0, 3. 7 2 (3H, S \times 2),
4. 8 9, 4. 9 6 (2H, S \times 2),
5. 9 4, 6. 0 3 (1H, S \times 2),
6. 9 5-7. 1 0 (1H, m),
7. 1 5-7. 3 5 (8H, m)

参考例 3

エチル 1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 淡黄色油状物

質量分析値 (m/z, EI) : 282 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 2 9 (3H, t, J=7. 1 Hz),
2. 6 0-3. 4 5 (3H, m), 3. 8 5-4. 2 0 (1H, m),
4. 2 2 (2H, q, J=7. 1 Hz), 6. 3 1 (1H, s),
7. 1 4 (2H, dd, J=4. 4, 1. 5 Hz),
7. 1 7-7. 2 6 (4H, m),
8. 5 1 (2H, dd, J=4. 4, 1. 5 Hz)

参考例 4

エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)イソキノリン

性状 淡黄色油状物

質量分析値 (m/z, EI) : 287 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 3 2 (3H, t, J=7. 3 Hz),

2. 65-3. 60 (3H, m), 4. 00-4. 30 (1H, m),
 4. 23 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6. 53 (1H, s),
 6. 70-6. 95 (2H, m), 7. 15-7. 30 (5H, m)

参考例5

エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)イソキノリン

性状 橙色油状物

質量分析値 (m/z , FAB) : 288 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1. 2-1. 3 (3H, m), 2. 7-2. 8 (1H, m),
 2. 9-3. 0 (1H, m), 3. 1-3. 3 (1H, m),
 3. 9-4. 2 (3H, m), 6. 2-6. 4 (1H, m),
 6. 83 (1H, s), 6. 95-7. 26 (6H, m)

参考例6

エチル 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

質量分析値 (m/z , EI) : 271 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1. 30 (3H, t, $J=6.5$ Hz),
 2. 75-2. 85 (1H, m), 2. 90-3. 10 (1H, m),
 3. 20-3. 50 (1H, m), 4. 05-4. 35 (4H, m),
 6. 00 (1H, s), 6. 20-6. 45 (2H, m),
 7. 15-7. 25 (4H, m), 7. 33 (1H, s)

参考例7

(1R)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソ

キノリンカルボキシレート

原料化合物：(1R)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

元素分析値 (C₁₈H₁₉NO₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.84	6.81	4.98
実験値	76.53	6.82	4.93

比旋光度 [α]_D²⁵ 199.2 (c=1.03, CHCl₃)

質量分析値 (m/z, FAB) : 282 (M⁺ + 1)

参考例 8

(1S)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物：(1S)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

元素分析値 (C₁₈H₁₉NO₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.84	6.81	4.98
実験値	76.64	6.82	4.99

比旋光度 [α]_D²⁵ -200.9 (c=1.09, CHCl₃)

質量分析値 (m/z, EI) : 281 (M⁺)

参考例 9

エチル 1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物：1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 淡黄色油状物

質量分析値 (m/z , EI) : 315 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0$ Hz),
 2.70-3.52 (3H, m), 4.00-4.30 (1H, m),
 4.20 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.35 (1H, s),
 7.05-7.35 (8H, m)

参考例10

エチル 1-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-
 -イソキノリンカルボキシレート

原料化合物 : 1-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ
 ソキノリン

性状 淡黄色油状物

質量分析値 (m/z , FAB) : 300 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.30 (3H, t, $J=8.9$ Hz),
 2.75 (1H, dd, $J=12.5, 3.4$ Hz),
 2.9-3.1 (1H, m), 3.1-3.3 (1H, m),
 4.0-4.3 (3H, m), 6.2-6.4 (1H, m),
 6.93-7.03 (3H, m), 7.16-7.24 (5H, m)

参考例11

エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-トリル)-2-イソキノ
 リンカルボキシレート

原料化合物 : 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-トリル)イソキノリン

質量分析値 (m/z , EI) : 295 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.20-1.35 (3H, m), 2.30 (3H, s),
 2.70-2.80 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m),
 3.23 (1H, t, $J=10.0$ Hz),

3. 95-4. 30 (3H, m),
6. 29. 6. 41 (1H, brs×2),
7. 00-7. 25 (8H, m)

参考例 12

エチル 1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 淡黄色油状物

質量分析値 (m/z, FAB): 296 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1. 02, 1. 23 (3H, t×2, J=7. 1 Hz),
2. 63-3. 20 (4H, m),
3. 30-3. 50 (1H, m),
3. 75-4. 25 (3H, m),
5. 27, 5. 38 (1H, t×2, J=6. 8 Hz),
6. 85-7. 28 (9H, m)

参考例 13

エチル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 黄色油状物

質量分析値 (m/z, FAB): 288 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 0. 70-2. 00 (11H, m),
1. 26 (3H, t, J=7. 3 Hz),
2. 89 (2H, t, J=7. 1 Hz),
3. 25-4. 20 (2H, m),
4. 14 (2H, q, J=7. 1 Hz),

4. 65-4. 95 (1H, m),

7. 00-7. 30 (4H, m)

参考例 14

エチル 1-(3-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノ
リンカルボキシレート

原料化合物: 1-(3-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 黄色油状物

質量分析値 (m/z , EI) : 271 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 1. 31 (3H, t, $J=7.0$ Hz),

2. 55~3. 40 (3H, m),

3. 90~4. 30 (1H, m),

4. 22 (2H, q, $J=7.0$ Hz),

6. 20-6. 45 (2H, m),

6. 95-7. 40 (6H, m)

以下、表1乃至2に参考例1乃至14で得た化合物の化学構造式を示す。

表 1

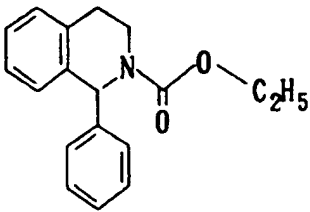
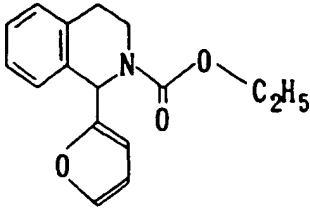
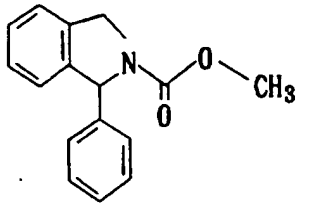
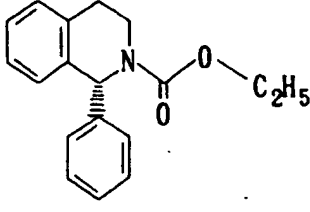
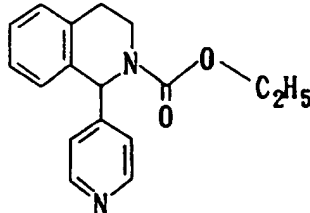
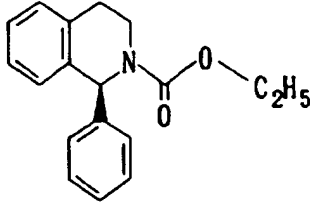
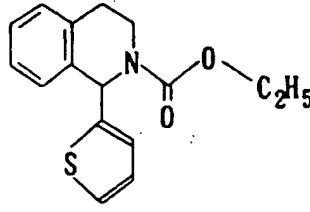
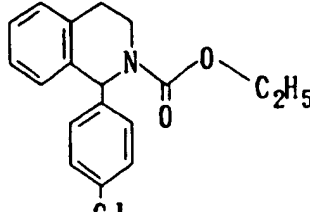
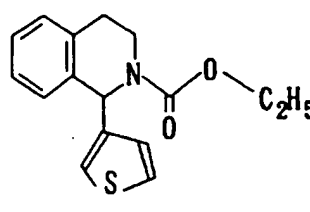
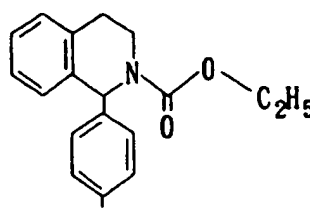
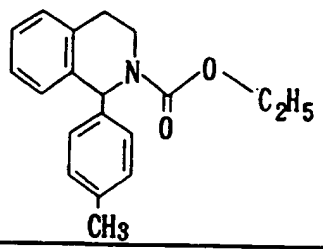
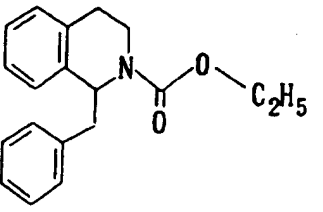
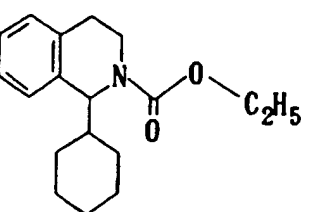
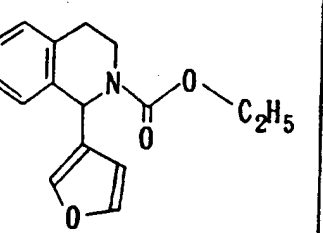
参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 2

参考例 番号	構 造 式
11	 <chem>CC1=CC=C(C2=CC=CC=C2N(C1)C(=O)OCC)C</chem>
12	 <chem>CC1=CC=CC=C1CC2=CC=CC=C2N(C2)C(=O)OCC</chem>
13	 <chem>C1CCC(CC1)C2=CC=CC=C2N(C2)C(=O)OCC</chem>
14	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N(C2)C(=O)OCC</chem>

実施例 1

エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート 0.70 g、3-キヌクリジノール 0.41 g のトルエン溶液 30 ml に水素化ナトリウム (60%) 0.03 g を加え、140°C にて生成するエタノールを除きながら 2 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 → クロロホルム/メタノール/28% アンモニア水 = 10/1/0.1) で精製することにより 3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 0.11 g を黄色油状物として得た。これをエタノール 10 ml に溶解し、シュウ酸 27 mg を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をイソプロパノール-イソプロピルエーテルより再結晶することにより 3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート・シュウ酸塩 0.08 g を無色結晶として得た。

融点: 122-124°C (i-PrOH-i-Pr₂O)

元素分析値 (C₂₅H₂₅N₂O₆ · 0.75 H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.43	6.38	6.01
実験値	64.25	6.15	5.88

実施例 1 と同様にして実施例 2 を得た。

実施例 2

3-キヌクリニジル 1-フェニル-2-イソインドリンカルボキシレート・

塩酸塩

原料化合物: メチル 1-フェニル-2-イソインドリンカルボキシレート

融点: 164-165°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₂H₂₅N₂O₂ · Cl · 1.75 H₂O として)

C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
-------	-------	-------	--------

理論値	63.45	6.90	6.73	8.51
実験値	63.54	6.59	6.76	8.12

実施例 3

エチル 1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 720mg、3-キヌクリジノール 973mg のトルエン懸濁液 50ml に水素化ナトリウム (60%) 102mg を室温にて加え、生じるエタノールをトルエンと共に留去しながら 5 時間 40 分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水 20ml を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 = 100/2/1) で精製することにより 3-キヌクリジニル 1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 827mg を黄色油状物として得た。これを酢酸エチル 5ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 2ml を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノール、エーテルを加えることにより粗結晶を得、これをエタノール-エーテルより再結晶を行うことにより 3-キヌクリジニル 1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート・2 塩酸塩 402mg を淡黄色結晶として得た。

融点: 167-169°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₂H₂₇N₃O₂Cl₂・2.2H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	55.51	6.65	8.83	14.90
実験値	55.46	6.98	8.64	14.84

実施例 3 と同様にして以下の実施例 4 乃至 6 の化合物を得た。

実施例 4

3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート・シュウ酸塩

原料化合物: エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)-

2-イソキノリンカルボキシレート

元素分析値 ($C_{23}H_{26}N_2 \cdot O_6 \cdot S \cdot 1.3 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	57.32	5.98	5.81	6.65
実験値	57.62	6.00	5.84	6.27

質量分析値 (m/z , FAB) : 369 ($M^+ + 1$)

実施例 5

(1RS, 3'R) - 3'-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
-1-(3-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート原料化合物: エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-
2-イソキノリンカルボキシレート、(3R)-3-キヌクリジノール

性状: 褐色油状物

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_2 \cdot O_2 \cdot S \cdot 0.3 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	67.46	6.63	7.49	8.58
実験値	67.35	6.76	7.21	8.46

質量分析値 (m/z , FAB) : 369 ($M^+ + 1$)

実施例 6

3-キヌクリジニル 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-
2-イソキノリンカルボキシレート原料化合物: エチル 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-
イソキノリンカルボキシレート

性状: 淡黄色油状物

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_2 \cdot O_3 \cdot 0.5 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.79	6.97	7.75
実験値	70.03	7.05	7.44

質量分析値 (m/z , FAB) : 353 ($M^+ + 1$)

実施例 7

(1R)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 2. 09 g のピリジン溶液 30 ml に室温下 3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩 2. 26 g を加え 80°C にて 4 時間攪拌し、3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩を 0. 12 g 加え 80°C で 4 時間攪拌した。更に 3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩 1. 01 g を加え 80°C で 25 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回洗浄し、得られた水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 9 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し (1R, 3' RS)-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 3. 02 g を黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z , FAB) : 363 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1. 20-2. 00 (5H, m), 2. 40-2. 95 (6H, m),
3. 00-3. 60 (3H, m), 3. 80-3. 95 (1H, m),
4. 55-4. 70 (1H, m) 6. 25 (1H, brs),
7. 05-7. 35 (10H, m),

実施例 8

(1R)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 12. 0 g、(3R)-3-キヌクリジノール 16. 27 g のトルエン懸濁液 120 ml に水素化ナトリウム (60%) 1. 69 g を室温にて加え、生じるエタノールをトルエンと共に留去しながら 3 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水 50 ml を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後 20% 塩酸で抽出した。得られた水層に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 9~10 にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール 140 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル、エーテルを加えることに

より粗結晶を得、これをアセトニトリル-エーテルより再結晶を行うことにより
(1R, 3'R) - 3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩 10.1g を無色結晶
として得た。

融点 212-214°C (CH₃CN-Et₂O)

元素分析値 (C₂₃H₂₇N₂O₂Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.25	6.82	7.02	8.89
実験値	69.24	6.89	7.03	8.97

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = 98.1$ (c=1.00, EtOH)

実施例8と同様にして以下の実施例9乃至16の化合物を得た。

実施例9

(1S, 3'S) - 3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1S) - エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
- 2-イソキノリンカルボキシレート, (3S) - 3-キヌクリジノール

融点 211-212°C (EtOH-Et₂O)

元素分析値 (C₂₃H₂₇N₂O₂Cl・0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.48	6.87	6.94	8.79
実験値	68.32	6.75	6.94	8.94

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -97.4$ (c=0.50, EtOH)

実施例10

(1S, 3'R) - 3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1S) - エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

—2—イソキノリンカルボキシレート, (3R) —3—キヌクリジノール

融点 195—196°C (EtOH—Et₂O)

元素分析値 (C₂₃H₂₇N₂O₂ Cl · 0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.48	6.87	6.94	8.79
実験値	68.73	6.88	6.95	8.70

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -151.2$ (c=0.50, EtOH)

実施例 11

(1R, 3'S) —3'—キヌクリジニル 1—フェニル—1, 2, 3, 4—
テトラヒドロ—2—イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1R) —エチル 1—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—
2—イソキノリンカルボキシレート, (3S) —3—キヌクリジノール

融点 194—195°C (CH₃CN—Et₂O)

元素分析値 (C₂₃H₂₇N₂O₂ Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.25	6.82	7.02	8.89
実験値	69.08	6.71	6.99	8.91

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = 163.2$ (c=0.50, EtOH)

実施例 12

3—キヌクリジニル 1—(4—クロロフェニル)—1, 2, 3, 4—テトラ
ヒドロ—2—イソキノリンカルボキシレート・フマル酸塩

原料化合物: エチル 1—(4—クロロフェニル)—1, 2, 3, 4—テトラヒ
ドロ—2—イソキノリンカルボキシレート

融点 164—166°C (EtOH—Et₂O)

元素分析値 (C₂₇H₂₉N₂O₆ Cl · 0.5H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
-------	-------	-------	--------

理論値	62.13	5.79	5.37	6.79
実験値	62.19	5.68	5.23	6.49

実施例 13

(1RS, 3'R) - 3'-キヌクリジニル 1-(4-フルオロフェニル)
- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: エチル 1-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート, (3R)-3-キヌクリジノール

性状 無色油状物

元素分析値 ($C_{23}H_{25}N_2O_2 \cdot F \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	72.27	6.64	7.33	4.97
実験値	72.05	6.63	7.15	4.99

質量分析値 (m/z , FAB): 381 ($M^+ + 1$)

実施例 14

3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-トリル)-
2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-トリル)-2-
イソキノリンカルボキシレート

性状 無色油状物

元素分析値 ($C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.8H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.74	7.63	7.17
実験値	73.96	7.50	6.95

質量分析値 (m/z , FAB): 377 ($M^+ + 1$)

実施例 15

3-キヌクリジニル 1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イ
ソキノリンカルボキシレート

原料化合物: エチル 1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソ

キノリンカルボキシレート

性状 淡黄色油状物

元素分析値 ($C_{24}H_{23}N_2 O_2 \cdot 0.5 H_2 O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.78	7.58	7.26
実験値	74.95	7.83	7.18

質量分析値 (m/z , FAB) : 377 ($M^+ + 1$)

実施例 16

3-キヌクリジニル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: エチル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

性状 淡黄色アモルファス

元素分析値 ($C_{23}H_{22}N_2 O_2 \cdot 0.3 H_2 O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.88	8.79	7.49
実験値	73.76	8.75	7.37

質量分析値 (m/z , FAB) : 369 ($M^+ + 1$)

実施例 17

(1R, 3'R)-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 1.20 g をジクロロメタン 12 ml に溶解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 0.33 g、*m*-クロロ過安息香酸 (80%) 0.79 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、(1'R, 3R)-3-[[[(1'-フェニル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-2'-イソキノリル)カルボニル]オキシ]キヌクリジン 1

ーオキシド 0.43 gを得た。

性状 白色アモルファス

質量分析値 (m/z , FAB) : 379 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDC ℓ , TMS内部標準)

δ : 1.85–2.15 (3H, m), 2.15–2.35 (2H, m),
 2.75–2.90 (1H, m), 2.90–2.95 (1H, m),
 3.20–3.50 (6H, m), 3.70–3.80 (1H, m),
 3.85–4.10 (1H, m), 5.14 (1H, brs),
 6.14, 6.43 (1H, brs $\times 2$),
 7.05–7.40 (9H, m)

実施例 18

(1R, 3'R)–3'–キヌクリジニル 1–フェニル–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2–イソキノリンカルボキシレート 1.04 gの2–ブタノン 8 ml 溶液に、ヨウ化メチル 0.18 mlを加え 55°Cにて 40分攪拌した。空冷後、析出した結晶を濾取し2–ブタノンついでジエチルエーテルで洗浄することにより (1'R, 3R)–1–メチル–3–{[(1'–フェニル–1', 2', 3', 4'–テトラヒドロ–2'–イソキノリル)カルボニル]オキシ}キヌクリジニウム ヨーゾド 0.93 gを無色結晶として得た。

融点 202–203°C (2–ブタノン)

元素分析値 ($C_{24}H_{29}N_2O_2$ Iとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	57.15	5.79	5.55	25.16
実験値	57.17	5.71	5.51	25.15

実施例 8と同様にして以下の実施例 19の化合物を得た。

実施例 19

(1RS, 3'R)–3'–キヌクリジニル 1–(3–フリル)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2–イソキノリンカルボキシレート
 原料化合物 : エチル 1–(3–フリル)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2

ーイソキノリンカルボキシレート

油状：黄色油状物

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.49	6.93	7.83
実験値	70.35	6.83	7.63

質量分析値 (m/z , EI) : 352 (M^+)

以下表3乃至5に実施例1乃至19で得た化合物の化学構造式を示す。

表 3

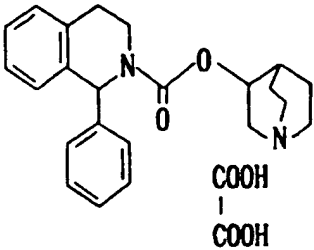
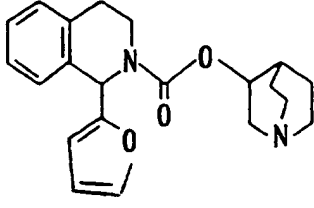
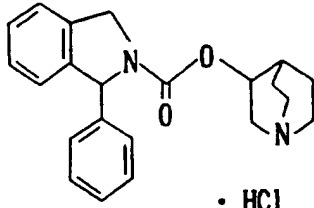
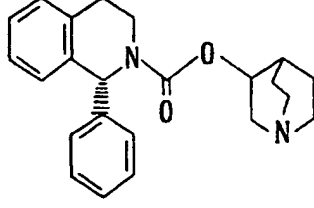
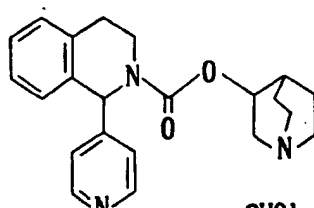
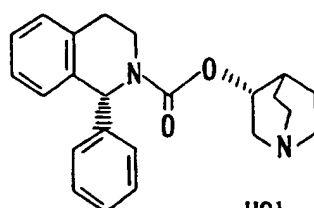
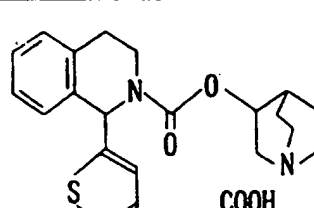
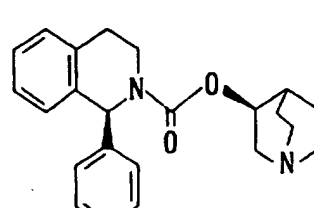
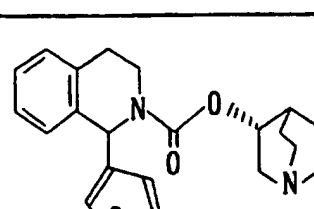
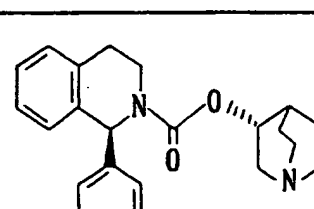
実施例 番号	構 造 式	実施例 番号	構 造 式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 4

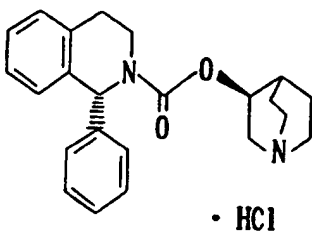
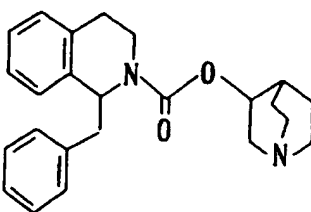
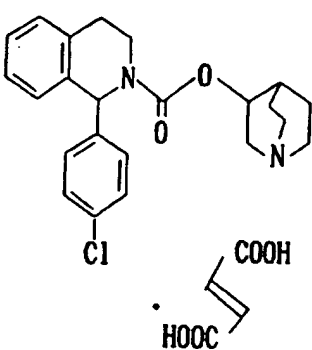
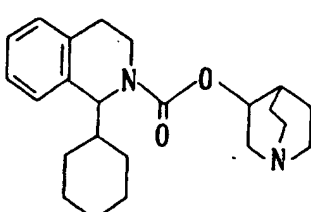
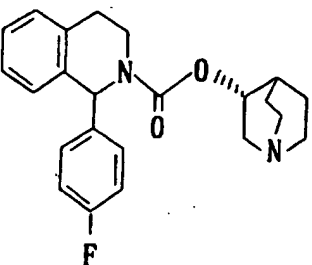
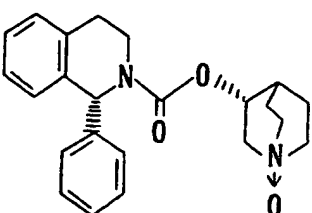
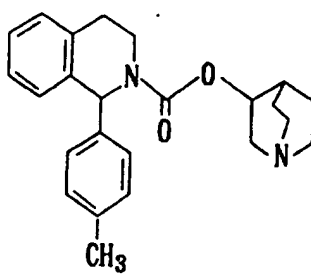
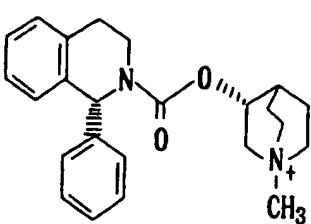
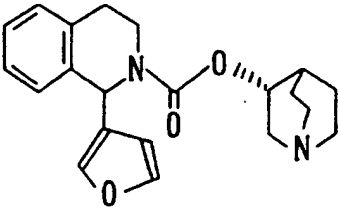
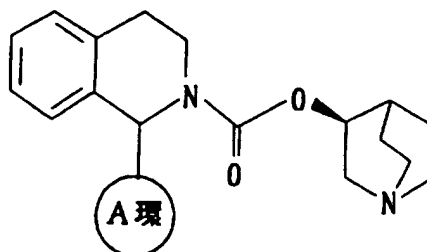
実施例 番号	構 造 式	実施例 番号	構 造 式
11	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@H]3C=CC=CC=C3.Cl</chem>	15	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@H]3C=CC=CC=C3</chem>
12	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@H]3C=CC=C(C=C3)Cl.CC(=O)O/C=C/C(=O)O</chem>	16	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@H]3CCCCC3</chem>
13	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@H]3C=CC(F)=CC=C3</chem>	17	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@@H]3C=CC=CC=C3</chem>
14	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@H]3C=CC=C(C=C3)C</chem>	18	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)OC2CCN(C2)[C@@H]3C=CC=CC=C3.[I-]</chem>

表 5

実施例 番号	構 造 式
19	

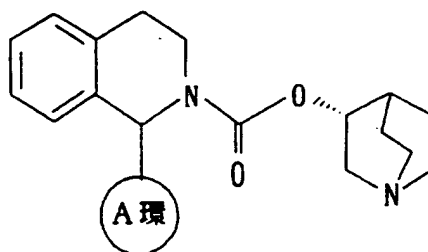
前記実施例 3～6、12～14、16 及び 19 は実施例 8～11 と同様に光学分割された製造中間体を用いて以下の表 6 乃至 8 に示す光学分割体として得ることができる。

表 6



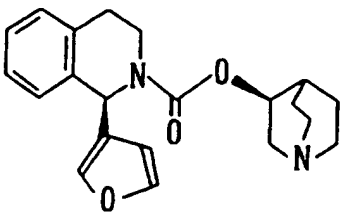
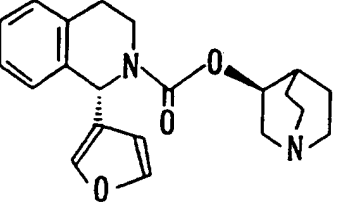
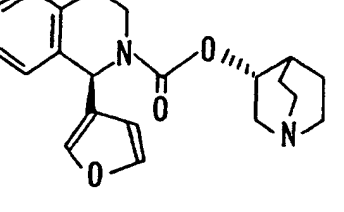
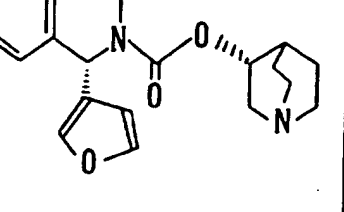
実施例 番号	A 環	実施例 番号	A 環
3-(a)		3-(b)	
4-(a)		4-(b)	
5-(a)		5-(b)	
6-(a)		6-(b)	
12-(a)		12-(b)	
13-(a)		13-(b)	
14-(a)		14-(b)	
16-(a)		16-(b)	

表 7



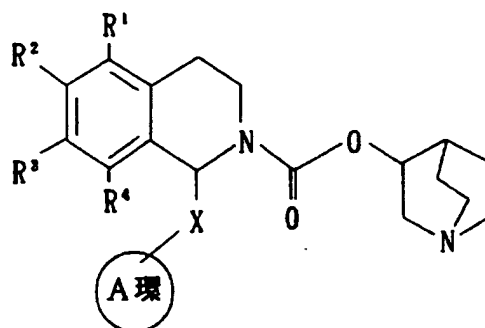
実施例 番号	A 環	実施例 番号	A 環
3-(c)		3-(d)	
4-(c)		4-(d)	
5-(c)		5-(d)	
6-(c)		6-(d)	
12-(c)		12-(d)	
13-(c)		13-(d)	
14-(c)		14-(d)	
16-(c)		16-(d)	

表 8

実施例番号	構 造 式
19-(a)	
19-(b)	
19-(c)	
19-(d)	

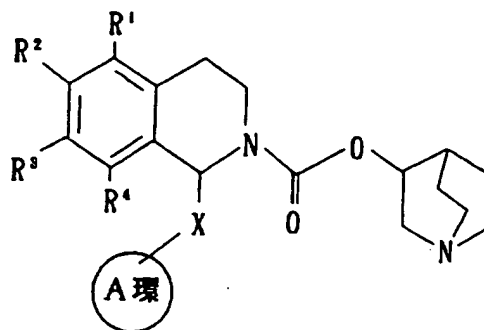
上記以外に、本発明に含まれる化合物を以下の表 9 乃至 33 に列挙する。これらの化合物は上記製造法並びに実施例中に記載した方法、及び、通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。尚、これらの化合物はラセミ体として記載するが、不斉炭素に基づく光学活性体をも含むものである。

表 9



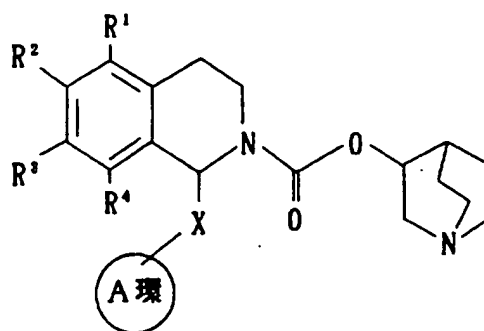
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	A ₁ 環
A-1	Cl	H	H	H	—	
A-2	H	H	Cl	H	—	
A-3	Cl	H	Cl	H	—	
A-4	F	H	H	H	—	
A-5	H	H	F	H	—	
A-6	Br	H	H	H	—	
A-7	H	H	Br	H	—	
A-8	Cl	H	Br	H	—	
A-9	CH ₃	H	H	H	—	

表 10



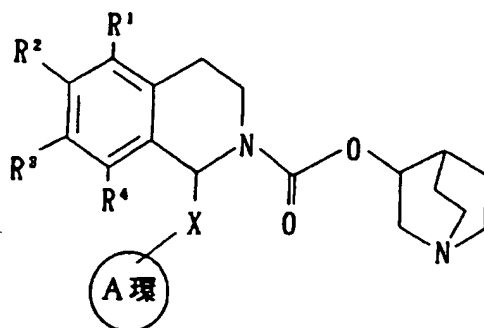
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	A 環
A-10	C ₂ H ₅	H	H	H	-	
A-11	n-C ₃ H ₇	H	H	H	-	
A-12	i-C ₃ H ₇	H	H	H	-	
A-13	H	CH ₃	H	H	-	
A-14	H	C ₂ H ₅	H	H	-	
A-15	H	H	CH ₃	H	-	
A-16	H	H	C ₂ H ₅	H	-	
A-17	CH ₃	H	CH ₃	H	-	
A-18	H	CH ₃	CH ₃	H	-	

表 11



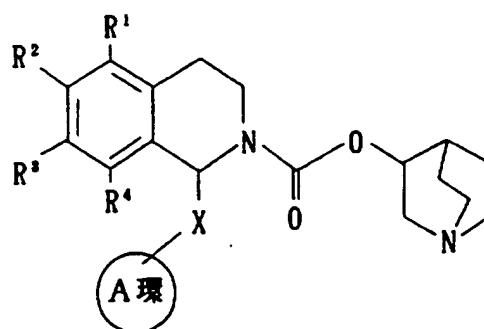
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	A 環
A-19	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	—	
A-20	Cl	H	H	H	—	
A-21	H	H	Cl	H	—	
A-22	H	H	Cl	H	—	
A-23	H	H	Cl	H	—	
A-24	H	H	Cl	H	—	
A-25	H	H	Cl	H	—	

表 12



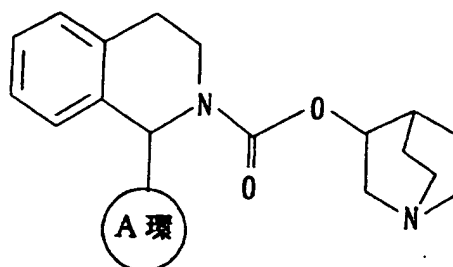
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	A 環
A-26	H	H	CH ₃	H	—	
A-27	Cl	H	H	H	—	
A-28	H	CH ₃	H	H	—	
A-29	Cl	H	H	H	—	
A-30	Cl	H	H	H	—	
A-31	H	H	Cl	H	—	
A-32	H	H	Cl	H	—	
A-33	H	OCH ₃	OCH ₃	H	—	
A-34	H	-OCH ₂ O-		H	—	

表 13



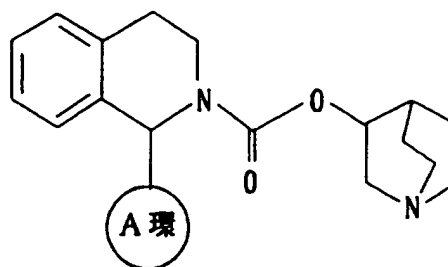
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	A 環
A-35	H	H	H	H	CH ₂	
A-36	H	H	H	H	CH ₂	
A-37	H	H	H	H	CH ₂	
A-38	H	H	H	H	CH ₂	
A-39	H	H	H	H	CH ₂	
A-40	Cl	H	H	H	CH ₂	
A-41	Cl	H	H	H	CH ₂	
A-42	Cl	H	H	H	CH ₂	

表 14



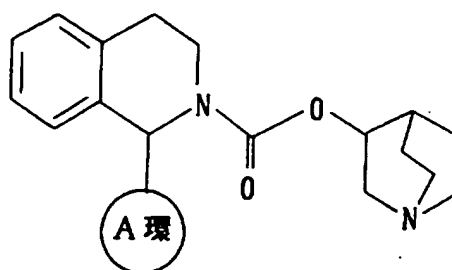
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 1		B - 7	
B - 2		B - 8	
B - 3		B - 9	
B - 4		B - 10	
B - 5		B - 11	
B - 6		B - 12	

表 15



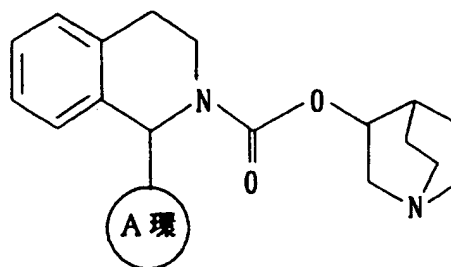
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 13		B - 19	
B - 14		B - 20	
B - 15		B - 21	
B - 16		B - 22	
B - 17		B - 23	
B - 18		B - 24	

表 16



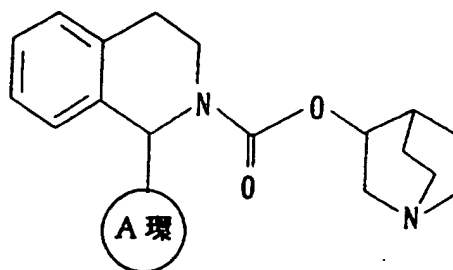
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 25		B - 31	
B - 26		B - 32	
B - 27		B - 33	
B - 28		B - 34	
B - 29		B - 35	
B - 30		B - 36	

表 17



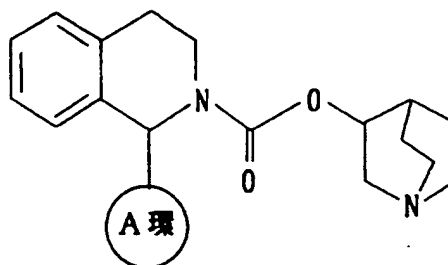
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 37		B - 43	
B - 38		B - 44	
B - 39		B - 45	
B - 40		B - 46	
B - 41		B - 47	
B - 42		B - 48	

表 18



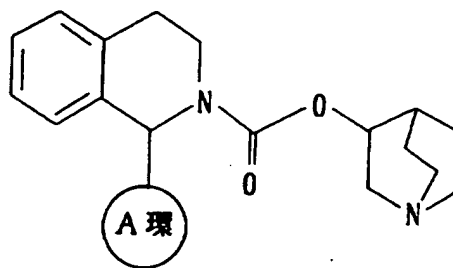
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 49		B - 55	
B - 50		B - 56	
B - 51		B - 57	
B - 52		B - 58	
B - 53		B - 59	
B - 54		B - 60	

表 19



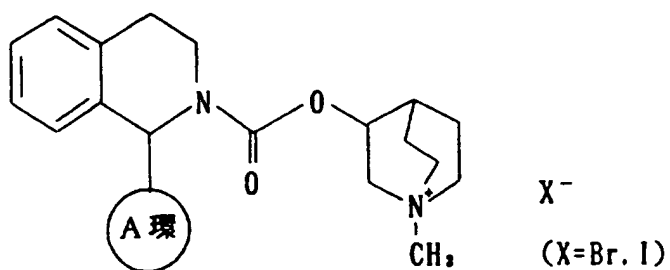
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 61		B - 67	
B - 62		B - 68	
B - 63		B - 69	
B - 64		B - 70	
B - 65		B - 71	
B - 66		B - 72	

表 20



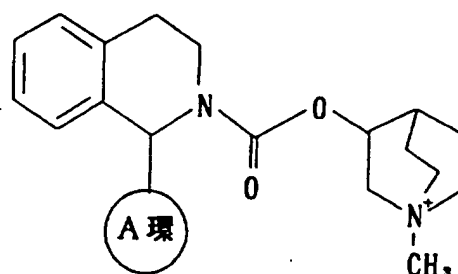
化合物 番号	A 環
B - 73	
B - 74	
B - 75	

表 2 1



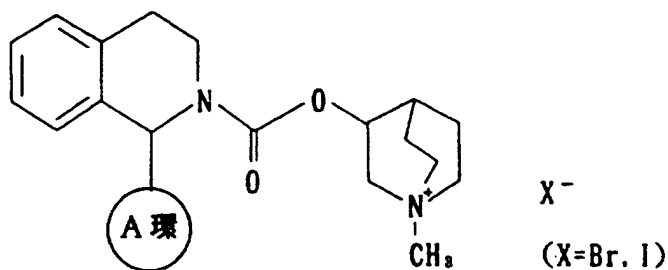
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 76		B - 82	
B - 77		B - 83	
B - 78		B - 84	
B - 79		B - 85	
B - 80		B - 86	
B - 81		B - 87	

表 2 2



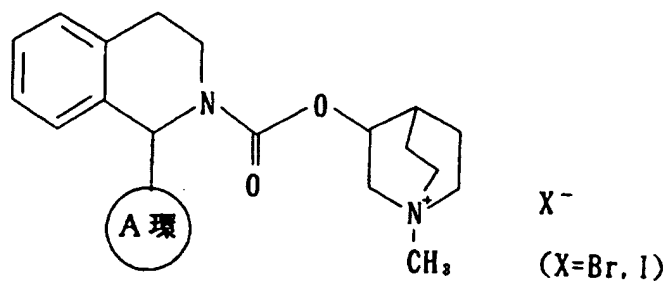
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 88		B - 94	
B - 89		B - 95	
B - 90		B - 96	
B - 91		B - 97	
B - 92		B - 98	
B - 93		B - 99	

表 2 3



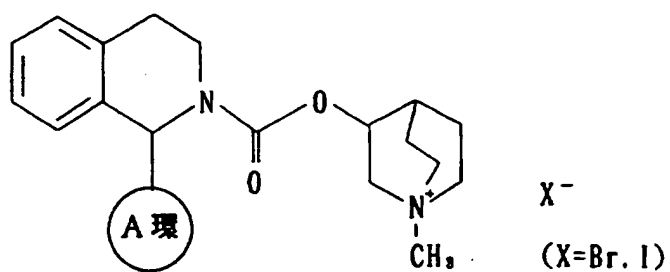
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 100		B - 106	
B - 101		B - 107	
B - 102		B - 108	
B - 103		B - 109	
B - 104		B - 110	
B - 105		B - 111	

表 24



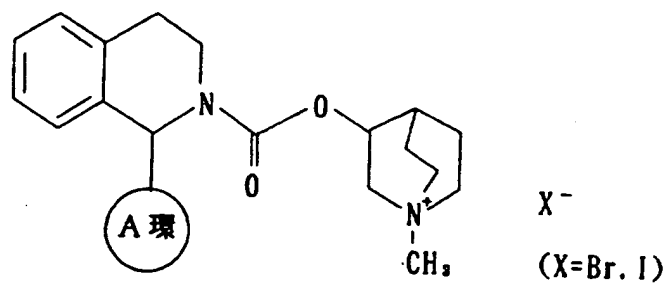
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-112		B-118	
B-113		B-119	
B-114		B-120	
B-115		B-121	
B-116		B-122	
B-117		B-123	

表 2 5



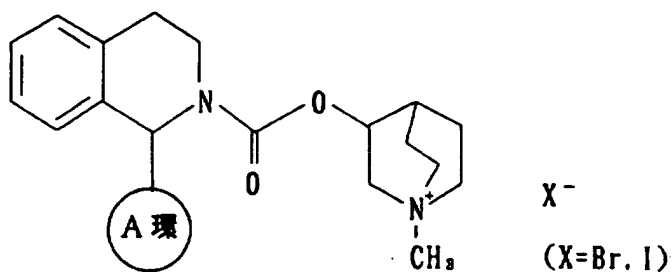
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-124		B-130	
B-125		B-131	
B-126		B-132	
B-127		B-133	
B-128		B-134	
B-129		B-135	

表 2 6



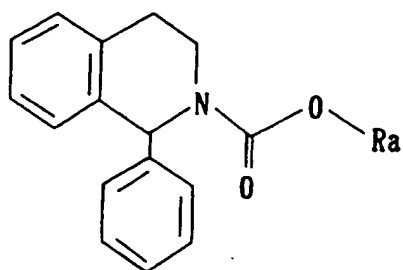
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-136		B-142	
B-137		B-143	
B-138		B-144	
B-139		B-145	
B-140		B-146	
B-141		B-147	

表 27



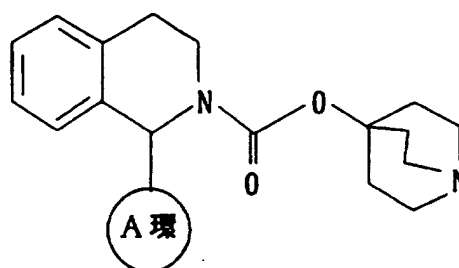
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 148		B - 153	
B - 149		B - 154	
B - 150		B - 155	
B - 151		B - 156	
B - 152			

表 28



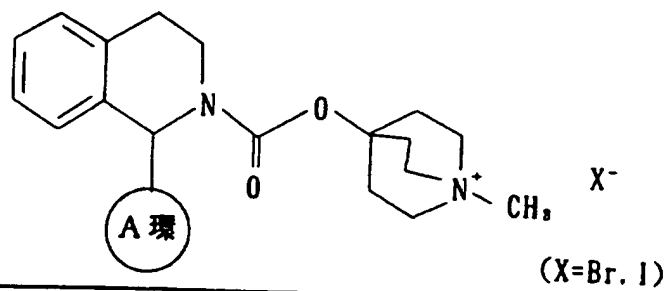
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-157	<p>C_2H_5 I^-</p>	B-158	<p>C_7H_{17} I^-</p>

表 29



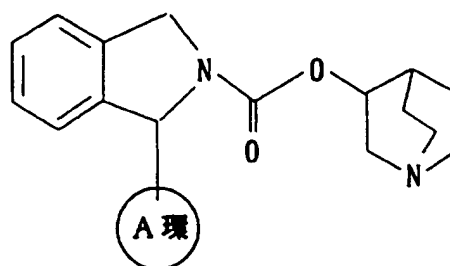
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-159		B-164	
B-160		B-165	
B-161		B-166	
B-162		B-167	
B-163		B-168	

表 30



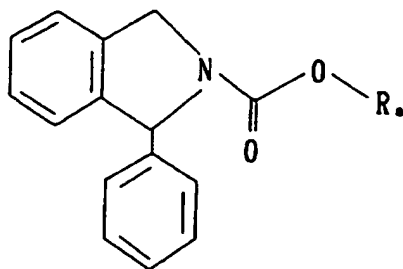
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-169		B-174	
B-170		B-175	
B-171		B-176	
B-172		B-177	
B-173		B-178	

表 3 1



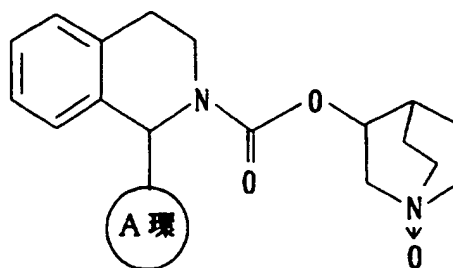
化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B - 179		B - 184	
B - 180		B - 185	
B - 181		B - 186	
B - 182		B - 187	
B - 183			

表 3 2



化合物 番号	R.
B-188	<p>Chemical structure of B-188: 1-(2-phenyl-2,3-dihydro-1H-indolizin-1-yl)carbamate where the R group is a 1-methylpiperidine ring.</p>
B-189	<p>Chemical structure of B-189: 1-(2-phenyl-2,3-dihydro-1H-indolizin-1-yl)carbamate where the R group is a 1-methylpiperidinium cation, shown with a methyl group (CH₃) and a positive charge (N⁺), and an iodide counterion (I⁻).</p>
B-190	<p>Chemical structure of B-190: 1-(2-phenyl-2,3-dihydro-1H-indolizin-1-yl)carbamate where the R group is a 1-methylpiperidinium cation, shown with a methyl group (CH₃) and a positive charge (N⁺), and an iodide counterion (I⁻).</p>

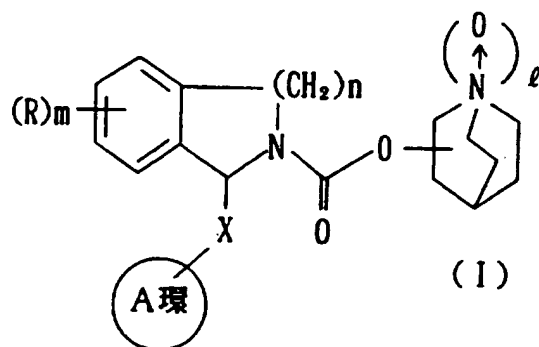
表 3 3



化合物 番号	A 環	化合物 番号	A 環
B-191		B-196	
B-192		B-197	
B-193		B-198	
B-194		B-199	
B-195			

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式(1)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい

X：単結合又はメチレン基

R：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基

l：0又は1

m：0又は1乃至3の整数

n : 1 又は 2 の整数)

2. A環がアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であって、これらの環は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基からなる置換基で置換されていてもよい、請求の範囲1記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

3. Rがハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジ低級アルキルアミノ基であり、A環がアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であって、これらの環はハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、又は、モノー若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい、請求の範囲2記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

4. mが0であり、A環がハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、又は、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基である請求の範囲3記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモ

ニウム塩。

5. A環がハロゲン原子若しくは低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、シクロアルキル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基である請求の範囲4記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

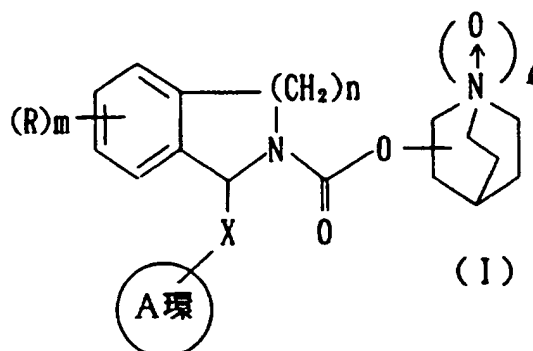
6. Xが単結合である請求の範囲2乃至5記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

7. nが2である請求の範囲2乃至6記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

8. 3-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(4-トリル)-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル 1-(3-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、又は、これらの光学活性体からなる群から選択される請求の範囲1記載のキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

9. 下記一般式(I)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組

成物。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、又は、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基若しくは5～7員飽和ヘテロ環基であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい

X：単結合又はメチレン基

R：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基

l：0又は1

m：0又は1乃至3の整数

n：1又は2の整数

10. ムスカリンM₂受容体拮抗剤である請求の範囲9記載の医薬組成物。

11. ムスカリンM₃受容体拮抗剤が泌尿器疾患（神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣及び慢性膀胱炎における尿失禁及び頻尿）、又は呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎）の予防・治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D453/02, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D453/02, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, 95-6635, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 9, 1995 (09. 03. 95) & AU, 94-75458, A	1 - 11
P, A	JP, 7-258250, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 9, 1995 (09. 10. 95) (Family: none)	1 - 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 6, 1996 (06. 03. 96)

Date of mailing of the international search report
March 26, 1996 (26. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D453/02, A61K31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D453/02, A61K31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
F. A	WO, 95-6635, A (山之内製薬株式会社), 9. 3月, 1995 (09. 03. 95) & AU, 94-75458, A	1-11
P. A	JP, 7-258250, A (山之内製薬株式会社), 9. 10月, 1995 (09. 10. 95) (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 03. 96

国際調査報告の発送日

26.03.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住和之 ①

4 C 9 1 6 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.